

(51) Int.Cl.⁸
 A 6 1 K 31/575
 31/19 9455-4C
 31/215 9455-4C
 C 0 7 J 9/00 7433-4C
 // A 6 1 K 35/84 A 8217-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数5 O.L. (全12頁)

(21)出願番号 特願平7-159228
 (22)出願日 平成7年(1995)6月26日
 (31)優先権主張番号 特願平6-210039
 (32)優先日 平6(1994)9月2日
 (33)優先権主張国 日本(JP)
 特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年3月5日、
 日本薬学会発行の「日本薬学会第115年会講演要旨集2」
 に発表

(71)出願人 390003757
 小太郎漢方製薬株式会社
 大阪府大阪市北区中津2丁目5番23号
 (72)発明者 高橋 邦夫
 埼玉県浦和市本太2-23-6
 (72)発明者 田井 孝明
 大阪府池田市八王寺1-8-204-403
 (74)代理人 弁理士 青山 葵 (外2名)

(54)【発明の名称】鎮吐薬

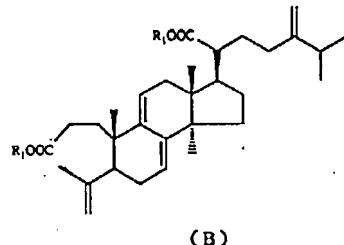
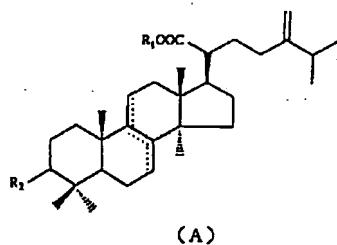
(57)【要約】

【目的】 本発明は、ラノスタン骨格または3,4-セコラノスタン骨格を有するトリテルペン類の少なくとも一種を有効成分とする、恶心、嘔吐の抑制に有用な鎮吐薬。

薬を提供するものである。

【構成】 式Aおよび式B:

【化1】



式A [式中、R₁は、Hまたは低級アルキルであり、R₂は、低級アルカノイルオキシであるか、または環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成する]で示されるラノスタン骨格、または、式B [式中、R₁は、H、また

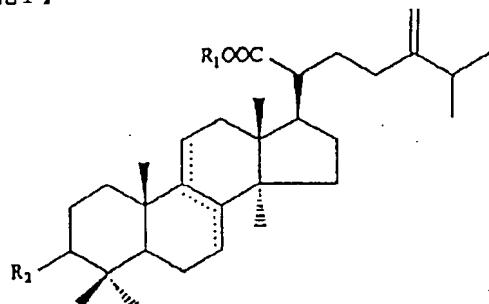
は低級アルキルである]で示される3,4-セコラノスタン骨格を有する化合物の少なくとも1種を有効成分として含む鎮吐薬。

1

【特許請求の範囲】

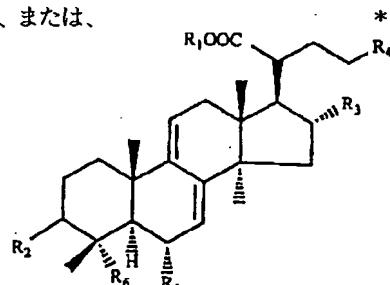
【請求項1】 式A：

【化1】



(A)

[式中、R₁は、Hまたは低級アルキルであり、R₂は、低級アルカノイルオキシであるか、または環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成する]で示されるラノスタニン骨格、または、

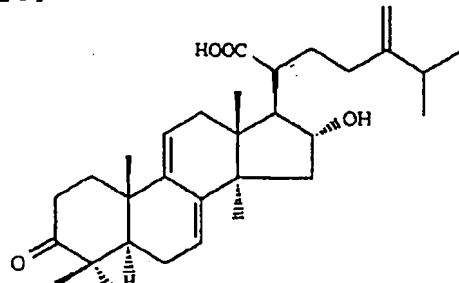


(I)

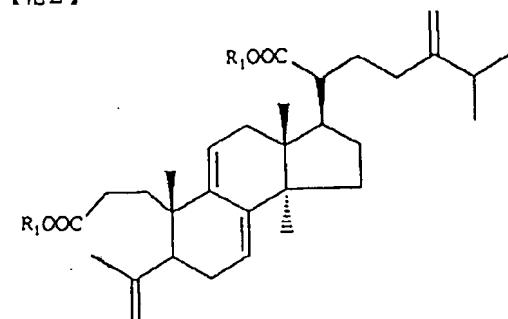
[式中、R₁は、H、またはCH₃であり、R₂は、-OC(=O)CH₃であるか、または環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成し、R₃およびR₅は、同一または異なって、H、またはOHであり、R₄は、-C(=CH₂)-CH(CH₃)₂-Ra (ここで、Raは、HまたはOHを示す)であり、R₆は、CH₃、またはCH₂OHである。]で示されるラノスタニン骨格を有するトリテルペニン類の少なくとも1種を有効成分として含む請求項1記載の鎮吐薬。

【請求項3】 上記ラノスタニン骨格を有するトリテルペニン類が、式I-a:

【化4】

*式B：
【化2】

10

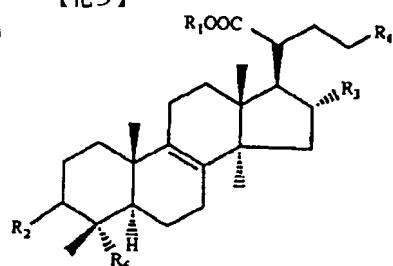


(B)

[式中、R₁は、H、または低級アルキルである]で示される3,4-セコラノスタニン骨格を有するトリテルペニン類の少なくとも1種を有効成分として含む鎮吐薬。

【請求項2】 式Iまたは式II:

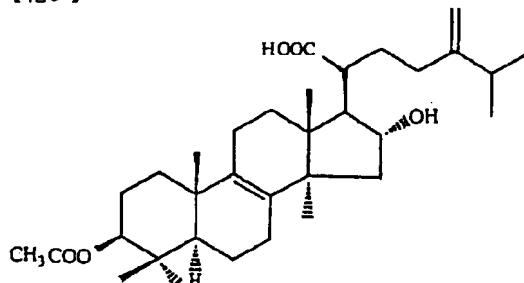
【化3】



(II)

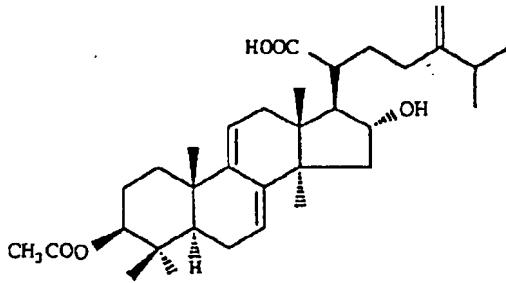
※で示されるポリポレン酸C、式II-a:

30 【化5】



40 で示されるパキマ酸、または式I-b:

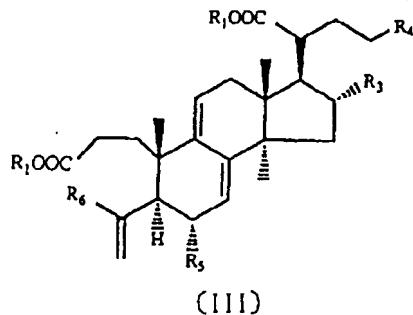
【化6】



※50

3

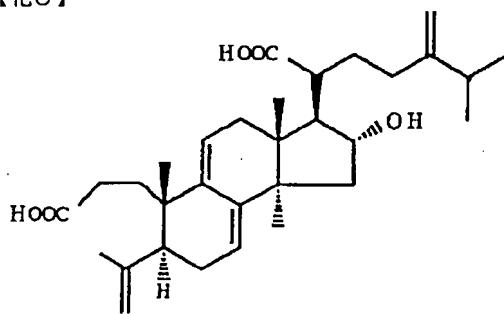
で示されるデヒドロバキマ酸である、請求項1または2記載の鎮吐薬。



[式中、R₁は、H、またはCH₃であり、R₃は、H、OH、またはOCOCCH₃であり、R₄は、-C(=CH₂)-C(CH₃)₂-Ra(ここで、Raは、HまたはOHを示す)であり、R₅は、HまたはOHであり、R₆は、CH₃、またはCH₂OHである]で示される3,4-セコラノスタン骨格を有するトリテルペン類の少なくとも1種を有効成分として含む鎮吐薬。

【請求項5】 上記3,4-セコラノスタン骨格を有するトリテルペン類が、式III-a:

【化8】



で示されるポリコ酸Aである、請求項4記載の鎮吐薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

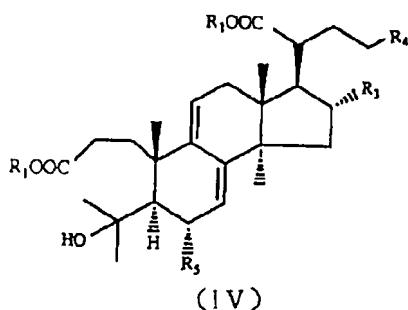
【産業上の利用分野】本発明は、ラノスタン骨格または3,4-セコラノスタン骨格を有する化合物の少なくとも一種を有効成分とする、恶心、嘔吐の抑制に有用な鎮吐薬に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】従来、恶心、嘔吐を抑制する治療薬として、例えば、メトクロプラミド、ドンペリドン、ナバジル酸アクラトニウム、マレイン酸トリメブチンなどの化学的合成薬剤が開発され用いられている。しかしながらこれらの治療薬には重篤な副作用を有することが知られており、副作用が少なく恶心、嘔吐を抑制する作用を有する治療薬の開発が望まれていた。そこで、副作用が少なく、かつより緩やかな効果が期待できる生薬中に鎮吐活性を有するも※50

4

* 【請求項4】 式IIIまたは式IV:
【化7】



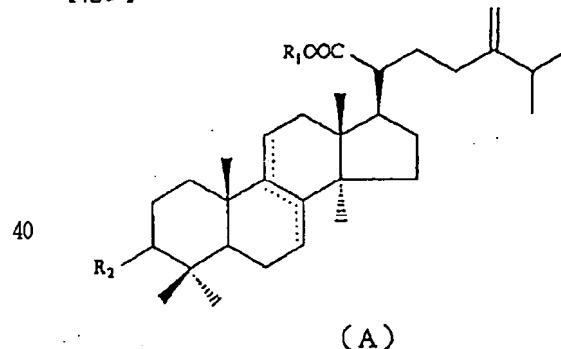
※のを求めて鋭意研究を行った。そして利尿効果を有することが知られている茯苓中の成分が鎮吐活性を有することを見出した。本発明はこのような知見に基づいて完成されたものである。

【0003】日本産および中国産の茯苓は伐採後3~5年を経た枯れたマツの類(Pinus spp.、アカマツなど)の根の周囲に生じるサルノコシカケ科の菌類マツホド(Poria cocos Wolf)を基原とするものである。その他の外国産茯苓はマツ属のはか、ヒマラヤスギ、カシ、ウルシ、その他の植物を宿主とする。不定形の塊状で表面は暗褐色で松腐状、内部は白色または淡紅色である。菌核の外層をはいで乾燥したものが茯苓である。味はやや粘稠性で新鮮なものは特異な微かなにおいがある。漢方では利水、鎮静薬として、利尿異常、心悸亢進などの治療に用いられている。本発明において分離精製された4種の化合物はすでに知られているが、これらの化合物が鎮吐活性を有することはかって報告されていない。

【0004】

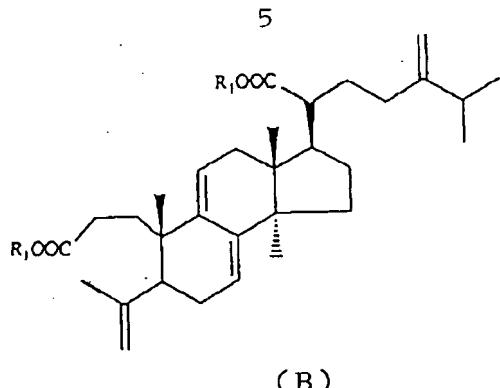
【課題を解決するための手段】本発明の鎮吐薬は下記の化合物を有効成分として含むものである。式A:

【化9】



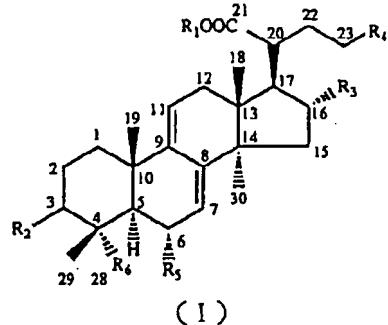
[式中、R₁は、Hまたは低級アルキルであり、R₂は、低級アルカノイルオキシであるか、または環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成する]で示されるラノスタン骨格、または、式B:

【化10】



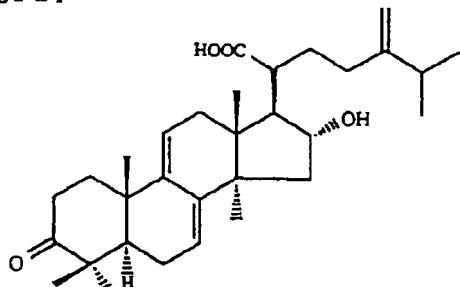
[式中、R₁は、H、または低級アルキルである]で示される3,4-セコラノステン骨格を有するトリテルペソ類。

【0005】これらの式中、炭素原子C₉～C₁₁に*



[式中、R₁は、H、またはCH₃であり、R₂は、-OCOCH₃であるか、または環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成し、R₃およびR₅は、同一または異なって、H、またはOHであり、R₄は、-C(=CH₂)-C(CH₃)₂-Ra (ここで、Raは、HまたはOHを示す)であり、R₆は、CH₃、またはCH₂OHである。]で示されるトリテルペソ類であり、好ましくは、例えば、式I-a:

【化12】



で示されるポリボレン酸C、式II-a:

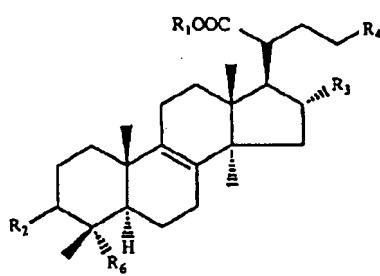
【化13】

* わたる点線はC₇=C₈-C₉=C₁₁またはC₇-C₈=C₉-C₁₁を表す。「低級アルカノイルオキシ」とは、低級アルキルカルボニルオキシともいい、「低級アルキル」とは、飽和の直鎖または分枝状の、炭素原子1～6個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～4個を含む炭化水素残基をいう。例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチルなどが含まれる。

【0006】本発明により、鎮吐薬として、少なくとも式Aにおいて3位の環を形成するC=Oまたは3位の置換基の-O-CO-および24位のエキソメチレン、式Bにおいて3位の-CO-および24位のエキソメチレンが必須であることが判明した。

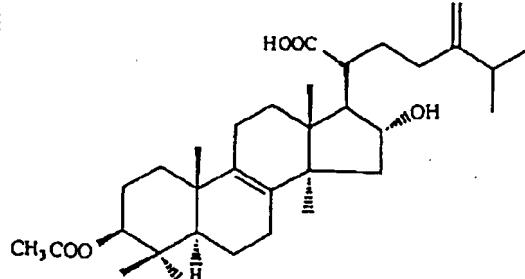
【0007】より具体的には、本発明の化合物にはラノステン骨格を有する、式Iまたは式II:

【化11】



※

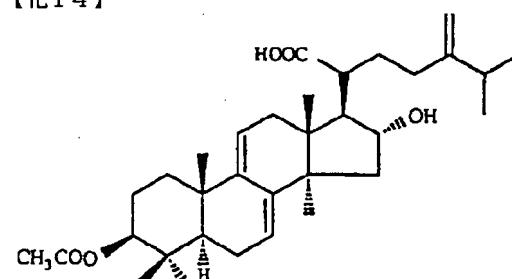
30



で示されるパキマ酸、または式I-b:

【化14】

40

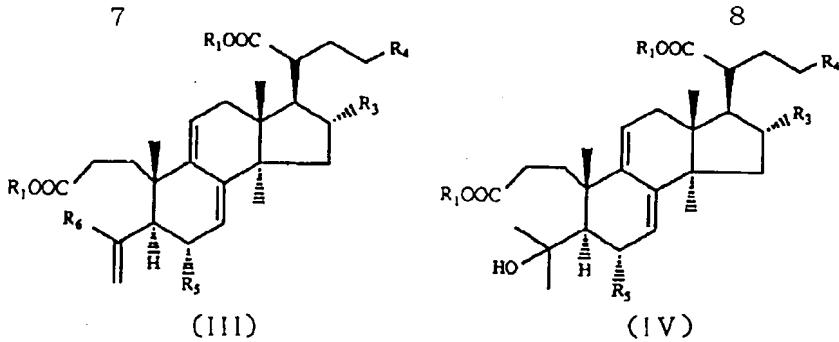


※

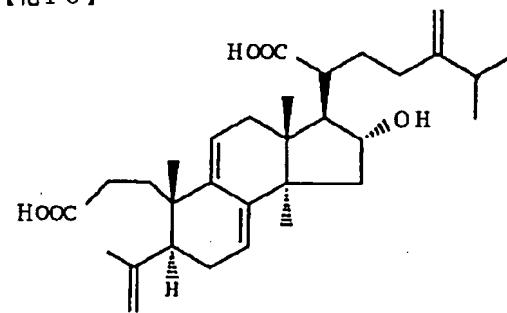
で示されるデヒドロパキマ酸を挙げることができる。

【0008】さらに、3,4-セコラノステン骨格を有する、式IIIまたは式IV:

50 【化15】



[式中、R₁およびR₂は、H、またはCH₃であり、R₃は、H、OH、またはOCOCH₃であり、R₄は、-C(=CH₂)-C(CH₃)₂-Ra(ここで、Raは、HまたはOHを示す)であり、R₅は、H、またはOHであり、R₆は、CH₃、またはCH₂OHである]で示されるトリテルペン類、好ましくは、例えば、式III-a:



*で示されるポリコ酸Aを挙げることができる。

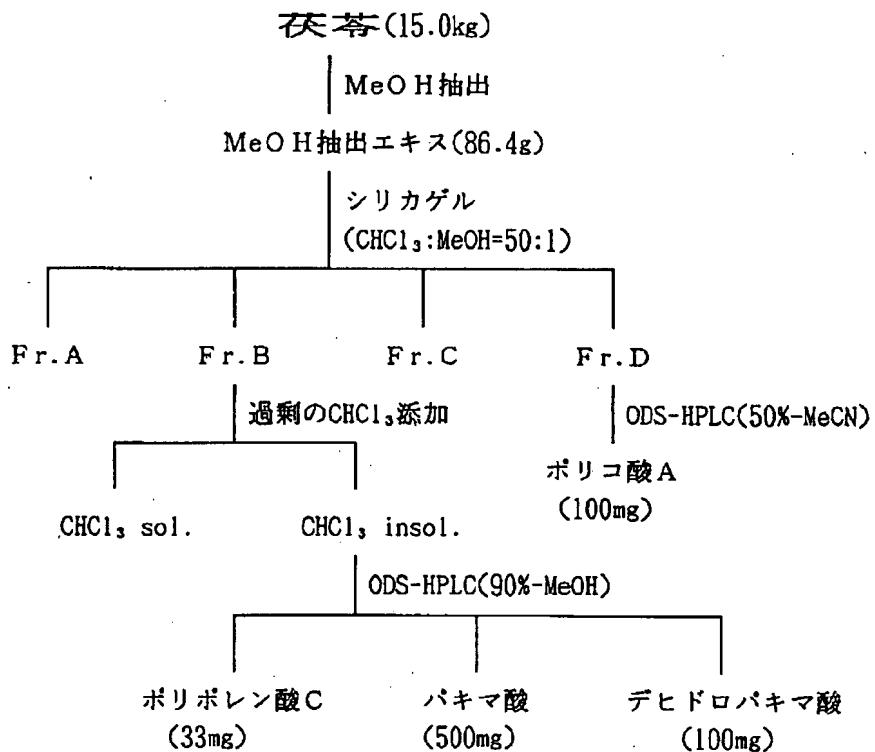
【0009】本発明の化合物は、茯苓から例えれば次のようにして得ることができる。市販の茯苓をメタノール、メタノールなどを含む水性溶媒、または水を用いて、還流しながら1~3時間かけて抽出する。沪過後得られた抽出液を減圧下で溶媒を留去し、得られた抽出エキスを各種のクロマトグラフィーを用いて分離精製する。さらに分離精製して得られた化合物をエステル化またはアシル化する。例えば、ポリボレン酸C、パキマ酸、デヒドロパキマ酸およびポリコ酸Aは次のようにして分離精製する。

【0010】ポリボレン酸C、パキマ酸およびデヒドロパキマ酸の分離精製方法分離精製操作を下記の表1に示す。

【表1】

*

表1



【0011】茯苓15kgを水浴上メタノールで還流しながら1時間抽出する。沪過後得られた抽出液を減圧下で溶媒留去し、メタノール抽出エキス86.4gを得た。ついで、内径12cm、長さ80cmのシリカゲルカラムクロマトを用い、クロロホルム-メタノール(50:1)で順次溶出し、フラクションA～Dを得た。フラクションAは過剰のクロロホルムを加えると沈殿を生じた。この沈殿物を90%メタノール溶液を溶媒として、逆相系分取高速液体クロマトグラフィーに繰り返し付し、ポリポレン酸C(33mg)、パキマ酸(500mg)およびデヒドロパキマ酸(100mg)を得た。

【0012】ポリコ酸Aの分離精製方法(表1参照)上記のフラクションDをさらにシリカゲルカラムクロマト及び逆相系分取高速液体クロマトグラフィーに繰り返し付し、ポリコ酸A(100mg)を得た。

【0013】また、必要に応じ、通常用いられる適当な溶媒を使って再結晶による精製を行ってもよい。

【0014】ポリポレン酸C

無色針状結晶

mp: 273～275°

$[\alpha]_D^{25} +2^\circ$ (ピリジン)

E I - MS (m/z) : 482 (M⁺)

HR - MS : 482.3383 ($C_{31}H_{46}O_4$) (計算値4

82.3398)

* UV λ_{max} (MeOH) nm : 242 ($\log \epsilon = 4.25$)

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹ : 3400, 2950, 1710, 1680, 1250

30 【0015】パキマ酸

無色針状結晶

mp : 296～298°

$[\alpha]_D^{25} +6^\circ$ (ピリジン)

E I - MS (m/z) : 528 (M⁺)

HR - MS : 528.3826 ($C_{33}H_{52}O_5$) (計算値528.3817)

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹ : 3500, 2950, 1730, 1680, 1260

40 【0016】パキマ酸メチル

$C_{34}H_{54}O_5$

NMR (ピリジン-d₅) 21-OCH₃ (δ_H 3.75, δ_C 51.1)

【0017】デヒドロパキマ酸

無色針状結晶

mp : 268～270°

$[\alpha]_D^{25} +41^\circ$ (ピリジン)

E I - MS (m/z) : 526 (M⁺), 508, 493, 433

元素分析 計算値 $C_{33}H_{50}O_5$ C ; 75.25, H ;

*50 9.59 実測値 C ; 75.04, H ; 9.61

11

UV λ_{max} (EtOH) nm: 242 ($\log \epsilon = 4.10$)IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1730, 1680

【0018】ポリコ酸A

無色針状晶

mp: 248~249°

[α]_D²⁵ +22°(メタノール)EI-MS (m/z): 498 (M⁺), 480, 425,

407

HR-MS: 498.3362(C₃₁H₄₆O₅) (計算値498.3345)UV λ_{max} (EtOH) nm: 242 ($\log \epsilon = 4.11$)IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1703, 1640

【0019】ポリコ酸Aジメチル

C₃₃H₅₀O₅NMR (ピリジン-d₅) 21-OCH₃ (δ_H 3.64, δ_C 51.1)3-OCH₃ (δ_H 3.79, δ_C 51.3)

16-O-アセチルポリコ酸A

C₃₅H₅₂O₆NMR (ピリジン-d₅) 16-O-COCH₃ (δ_H 2.04, δ_C 170.4, 22.4)

【0020】本発明の化合物には一般に生体内において遊離形と実質的に同様の生理活性または薬理活性を発揮するもの、例えば、本発明の化合物の誘導体、具体的には、酢酸エステルなどのエステル体、およびK、Naなどの医薬的に許容され得る塩、また付加塩、水和物などは本発明の技術的範囲に含まれるものである。

【0021】鎮吐活性試験

1. 被検溶液の調製

懸濁化剤として1%ツイーン80(東京化成工業株式会社)、さらに溶解補助剤として、5%ジメチルスルホキ*

表2

試料	投与量 (mg/kg体重)	蛙の匹数	潜伏時間 (分)	延長率 (%)
対照	—	6	31.0± 2.9	
ポリボレン酸C	10	7	47.9± 3.7	54.5
	30	7	60.0± 7.1*	93.5
対照	—	5	26.6± 4.1	
パキマ酸	10	5	27.8± 4.7	4.5
	30	5	38.6± 5.5	45.1
	50	5	60.6± 7.9**	127.8
	100	5	65.6± 6.9**	146.6
対照	—	6	21.8± 3.0	
デヒドロパキマ酸	10	6	20.0± 3.7	—
	30	6	35.7± 4.7*	63.8
	50	6	43.0± 5.0**	97.2
対照	—	6	21.8± 3.1	
ポリコ酸A	10	6	17.0± 2.3	—
	30	6	31.7± 4.4	49.5
	50	5	44.4± 5.0**	109.4

12

*シドを用い、懸濁液または水溶液として10~100mg/kgの濃度に調製した。

【0022】2. 使用動物

体重5~15gの雄性または雌性のトノサマガエル(Rana nigromaculata)、およびアカガエル(Rana japonica)を三協ラボサービス株式会社(東京)より購入し、健康状態の良好なものを使用した。

【0023】3. 硫酸銅誘発性嘔吐抑制活性試験

正常なカエルを1群5~10匹に分け、飼料としてイトミミズ2.0ml/10g体重を強制投与し、3時間後に被検溶液を10mg~500mg/kg体重の濃度でリンバ腔内投与し、物理的刺激を避け、30分間静置させた。その後、催吐剤として末梢性催吐剤の硫酸銅(無水)(ヨツハタ化学工業株式会社)150mg/kg体重を経口投与し、胃内容物の吐出を誘発させ、対照群に対する被検溶液投与群の嘔吐潜伏期間(初回嘔吐までに要する時間)の延長を指標として活性を判定した。

【0024】4. 嘔吐潜伏時間の表現方法

a) 嘔吐潜伏時間(emetic latency)

各群の平均値±標準誤差(平均値±S.E.)で示し、t検定により有意差検定を行った。

b) 嘔吐潜伏時間の延長率(prolongation)

[被検溶液投与群の平均嘔吐潜伏時間/対照群の平均嘔吐潜伏時間)-1]×100(%)

c) 異常値の棄却

各投与群における異常値の棄却は、スミレノフ法による棄却検定に従った。

【0025】5. 結果

鎮吐活性試験の結果を表2に示す。

【表2】

13			14
	100	5	45.2±7.7*
対照	-	5	22.8±4.6
茯苓MeOH抽出物	500	5	48.6±13.6

数値は平均値±S.E.

対照値と著しく異なる: *p<0.05, **p<0.01

【0026】評価

4種の被検化合物のうち、ポリポレン酸Cは最小投与量である10mg/kg体重において、50%以上の制吐潜伏時間の延長を示した。残りの3種の化合物は30mg/kg体重の投与量で約50%の延長率を示した。ポリポレン酸Cは、30mg/kg体重で、また残りの3種の被検化合物は、50mg/kg体重で約2倍の顕著な鎮吐活性を示した。

【0027】茯苓単離化合物およびその誘導体の構造と鎮吐活性の相関関係

茯苓から単離されたトリテルペンおよびその誘導体の鎮吐活性について、その構造活性相関性を検討した。以下では、茯苓エキスの鎮吐活性を示し、硫酸銅誘発の嘔吐発現時間の延長を起こす数種のトリテルペンの活性を試験した。

【0028】1. 被検化合物

パキマ酸(1)、デヒドロパキマ酸(2)、3β-ヒドロキシラノスター-7,9(11),24-トリエン-21-オイックアシッド(3)、ツムロ酸(5)、デヒドロエブリコ酸(6)、デヒドロエブリコン酸(7)、3-エピデヒドロツムロ酸(9)、ポリコ酸A(10)、ポリコ酸B(11)およびポリコ酸D(12)は上記の分離方法と同様にして茯苓あるいは茯苓皮より単離したもの用いた。パキマ酸メチル(1a)およびポリコ酸Aジメチル(10a)は、1と10をそれぞれジアゾメタン処理により製造した。3-O-アセチル-16α-ヒドロキシトラメテノール酸(4)およびポリポレン酸C*

表3

試料	投与量 (mg/kg体重)	蛙の匹数	潜伏時間 (分)	延長率 (%)
対照	-	6	25.7±4.1	-
パキマ酸	10	6	25.3±5.1	-
I-a	30	6	35.0±5.3	36.2
(1)	50	5	55.4±7.8**	115.6
	100	6	53.3±6.0**	107.4
対照	-	5	35.2±4.5	-
パキマ酸メチル	10	5	27.4±3.9	-
(1a)	30	5	42.0±6.7	19.3
	50	6	52.7±5.0*	49.7
	100	5	40.0±3.2	13.6
対照	-	6	21.8±3.0	-
デヒドロパキマ酸	10	6	20.0±3.7	-
I-b	30	6	35.7±4.7*	63.8
(2)	50	6	43.0±5.0**	97.2
	100	5	26.2±5.4	20.2

* (8) はそれぞれのN-フタルイミドメチルエステル(4b, 8b)の加水分解により調製した(田井孝明ら、*Phytochemistry* 30, 2796-2797(1991)、31, 2548-2549(1992)、32, 10 239-1244(1993)および*Phytochemistry* 投稿中の論文参照)。16-O-アセチルポリコ酸 A(10c)は10のアセチル化により調製した。

【0029】2. 試薬

催吐薬は硫酸銅(和光純薬社製)を使用し、クロロプロマジン、メトクロプラミドおよびp-アミノ安息香酸エチルを陽性対照薬として使用した。

【0030】3. 使用動物

トノサマガエル(*Rana nigromaculata*)は雄雌混合体重6-16gを三共ラボサービスより購入し用いた。

20 【0031】4. 鎮吐試験方法

硫酸銅誘発性嘔吐抑制試験法を用いた。カエルを一群6匹ずつに分け、試験開始3時間前にイトミミズを強制摂食させた。試料溶液は5%ツイーン80に懸濁させ、10~100mg/kg体重でリンパ腔投与し30分間安静にした。その後、催吐剤の硫酸銅を経口投与し、80分後まで最初の嘔吐発現時間を測定した。結果はコントロールに対する嘔吐発現時間の延長で判断した。嘔吐発現時間の延長は被験試料の鎮吐活性を示している。

【0032】5. 結果

30 全てのデータは±S.E.で示した。統計学的な有意差はt-検定で行った。鎮吐活性試験の結果を表3に示す。

【表3】

15

対照	-	6	24.0±5.7	
3β-ヒドロキシル/スター-7,9	10	6	23.5±3.9	-
(11),24-トリエン-21-	30	6	20.0±2.9	-
オイク・アシッド	50	6	21.5±4.9	-
(3)	100	5	20.8±3.8	-
対照	-	6	27.2±3.4	
3-0-アセチル-16α-ヒドロキシ-	10	5	37.0±4.2	36.0
トライノール酸	30	4	16.8±6.1	-
	50	5	32.4±10.1	19.1
(4)	100	5	26.6±5.0	
対照	-	6	16.2±4.6	
3-0-アセチル-16α-ヒドロキシ-	10	4	8.8±3.1	-
トライノール酸	30	5	28.4±8.6	75.3
グルコミド・メチルエスセル	50	5	10.4±3.2	-
(4 b)	100	5	19.4±2.4	-
対照	-	6	32.3±4.5	
ツムロ酸	10	6	22.8±3.7	-
(5)	30	6	29.5±3.5	-
	50	5	36.4±1.5	12.7
	100	6	33.0±3.4	2.2
対照	-	5	29.8±4.3	
デヒドロ	10	5	31.0±6.7	4.0
エブリコ酸	30	5	39.8±4.4	33.6
(6)	50	5	26.2±6.8	-
対照	-	6	22.7±3.4	
デヒドロエブリ	10	6	27.0±3.7	18.9
コン酸	30	6	36.7±2.3*	61.7
(7)	50	6	26.2±2.0	15.4
対照	-	5	34.4±3.6	
ポリポレン酸C	10	5	41.0±3.4	39.2
I-a	30	5	68.2±5.8**	98.3
(8)	50	5	50.4±5.8	46.5
	100	5	37.6±4.1	9.3
対照	-	5	38.8±4.8	
ポリポレン酸C	10	5	33.0±6.3	-
グルコミド・メチルエスセル	30	5	29.8±6.1	-
(8 b)	50	5	45.4±9.5	17.0
	100	5	59.2±10.7	52.6
対照	-	5	23.2±4.3	
3-エピデヒドロ	10	5	30.0±6.5	29.3
ツムロ酸	30	5	15.6±4.3	-
(9)	50	5	13.8±5.2	-
	100	5	23.8±3.4	-
対照	-	6	21.8±3.1	
ポリコ酸A	10	6	17.0±2.3	-
III-a	30	6	31.7±4.4	49.5
(10)	50	5	44.4±5.0**	109.4
	100	6	45.2±7.7*	112.3
対照	-	5	15.4±3.7	
ポリコ酸Aジメチル	10	5	38.6±4.3*	120.6

			(10)	18
17				
(10a)	30	3	23.7±6.9	53.9
	50	5	21.8±8.1	41.6
	100	5	11.8±2.2	-
対照	-	5	22.8±5.8	
16-O-アセチル	10	5	30.2±2.8	32.5
ポリコ酸A	30	5	20.6±4.9	-
(10c)	50	5	52.7±11.0	131.1
	100	5	70.2±7.0	207.9
対照	-	5	25.8±6.1	
ポリコ酸B	10	5	15.4±4.2	-
(11)	30	6	19.0±4.5	-
	50	6	31.8±4.5	23.3
	100	5	4.2±0.5	-
対照	-	6	35.5±3.3	
ポリコ酸D	10	6	21.3±4.1	-
(12)	30	6	41.2±4.8	16.1
	50	6	25.0±3.9	-
	100	6	18.3±4.9	-
対照	-	6	35.7±4.3	
クロルプロマジン	10	6	38.7±3.4	9.6
	30	7	63.0±6.8**	76.5
	50	6	66.2±6.1**	85.4
	100	7	72.6±4.2	103.4
対照	-	7	30.9±4.1	
メトクロプラミド	10	7	34.7±4.1	12.0
	30	7	39.7±5.6	28.5
	50	6	59.8±4.5***	93.5
	100	7	80.0±0.0(嘔吐なしで158.9	
%)				
対照	-	7	38.1±4.1	
p-アミノ安息香酸	10	7	36.9±4.4	-
エチル	30	7	53.0±3.9	39.1
(経口投与)	50	7	66.7±3.9***	75.1
対照	-	7	27.3±3.9	
p-アミノ安息香酸	10	7	37.4±3.5	37.0
エチル	30	7	46.7±3.9**	70.8
(リンパ腔に投与)	50	7	56.1±3.9***	105.5

*: P<0.05, **: P<0.01 ***: P<0.001

【0033】評価と考察

茯苓から単離されたトリテルペンおよびその誘導体の鎮吐活性について、その構造活性相関を検討した。茯苓のメタノールエキスを500mg/kg体重投与した時、113.2%の嘔吐発現の時間の延長があった。化合物1は茯苓中にもっとも多く含まれる成分で、そのメチルエステル1aも鎮吐活性を示したが、化合物3、4、4b、5および6には顕著な活性がなかった。この結果よりそれらトリテルペンの3位のアセチル基と24位のエキソメチレン基が鎮吐活性に必須であると考えられる。化合物7と8は活性があったが、8bは顕著な活性がなかった。21位のフタルイミドメチルエステルは鎮吐活性*50

*: 性を減少させており、16位の水酸基の存在は活性には関与していないと見られる。化合物8は投与量を多くすると(50~100mg/kg体重)、鎮吐活性は減少し予想外の結果であった。3,4-セコ体のトリテルペンに関して側鎖にエキソメチレン基をもっている化合物10および10aは活性があったが、10aの投与量を上げると(>30mg/kg体重)予想外の活性の低下をみた。活性のあつたいくつかのトリテルペンは陽性对照薬のクロロプロマジン、メトクロプラミドおよびp-アミノ安息香酸エチルと同程度の効果があった。

【0034】以上の結果より側鎖の24位にエキソメチレン基を持ついくつかのトリテルペンはカエルに対して

鎮吐活性があった。シャルマらは側鎖の24位にエキソメチレン基を持つトリテルペンに家蟲のある種を殺す活性があることを報告している(Sharma, M.C. et al., Phytochemistry 37, 201-203(1994))。このことからも側鎖の24位のエキソメチレン基は生理活性に対し何らかの効果を表す因子であると考えられる。

【0035】急性毒性試験

(1) 試験化合物

ポリコ酸A

(2) 試験方法

BDF₁雄性マウス4週令5匹を使用し、1週間動物室で飼育後、18時間絶食させてから試験化合物を0.5%CMC-Naに懸濁して、経口投与した(投与容量0.1ml/10g体重)。

(3) 試験結果

1000mg/kgの用量をマウスに投与しても死亡例はなく、異常症状も認められなかった。従って、試験化合物の毒性は低い。

【0036】有効な投与量および投与方法

本発明の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用することができ、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、経皮吸収剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0037】経口剤としての有効量は、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の化合物の重量として10mg~500mgを、1日数回に分けての服用が適当である。経口剤は、例えば、乳糖、デンプン、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、コンステーチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0038】これらの製剤には、必要に応じて上記の賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動化剤、嗜味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

【0039】例えば、結合剤にはデンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ヒドロキシプロビルスター、結晶セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリビニルピロリドンを挙げることができる。

【0040】崩壊剤としては、デンプン、ヒドロキシプロビルスター、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロビルセルロース、ポリビニルピロリドンがある。

【0041】界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、卵黄レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80が挙げられる。

【0042】滑沢剤の例には、タルク、ロウ類、水素添

加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムがある。

【0043】流動化剤としては、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムを挙げることができる。

【0044】また、本発明の化合物は、懸濁液、乳化剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの剤形には、嗜味嗜臭剤、着色剤が含まれていてよい。

【0045】非経口剤として鎮吐効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の化合物の重量として1日0.1mg~5mgまでの皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

【0046】この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、落花生油、大豆油、トウモロコシ油、プロピレンジコール、ポリエチレンジコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤等を加えてもよい。

【0047】その他の非経口剤としては、外用液剤、ゲル状軟膏等の経皮吸収剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

【0048】次に、本発明の製剤例を示して、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

【0049】実施例1

①ポリボレン酸C	10g
②乳糖	62g
③デンプン	20g
④カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
⑤軽質無水ケイ酸	2g
⑥ステアリン酸マグネシウム	1g
計	100g

上記の処方に従って①~⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成形して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、ポリボレン酸Cが20mg含まれており、成人一日3~6錠を数回に分けて服用する。

【0050】実施例2

①ポリコ酸A	10g
②結晶セルロース	30g
③乳糖	52g
④カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
⑤軽質無水ケイ酸	2g
⑥ステアリン酸マグネシウム	1g
計	100g

上記の処方に従って①、③、⑤および⑥の一部を均一に混合し、成形圧縮した後、粉碎し、②、④および⑥の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成形して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、ポリコ酸Aが2

21

0mg含まれており、成人一日3~6錠を数回に分けて服用する。

【0051】実施例3

①バキマ酸	2g
②デキストリン	71g
③結晶セルロース	20g
④7%ヒドロキシプロピルセルロース溶液	20g
計	113g

上記の処方に従って①~④を均一に混合し、ねつ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、12号のふるいを通して顆粒剤を得た。この顆粒剤1gにはバキマ酸が20mg含まれており、成人1日3~6gを数回に分けて服用する。

【0052】実施例4

①バキマ酸	2g
②デキストリン	73g
③結晶セルロース	20g
④ヒドロキシ酸	4g
⑤テアリン酸グリコム	1g
計	100g

上記の処方に従って①~⑤を均一に混合し、圧縮成形機で圧縮成形後、破碎機で碎き、30号のふるいを通して細粒剤を得た。この細粒剤1gにはデヒドロバキマ酸が20mg含まれており、成人1日3~6gを数回に分けて服用する。

【0053】実施例5

①バキマ酸	9g
②ソクタチ	77g
③結晶セルロース	10g
④ヒドロキシ酸	3g
⑤テアリン酸グリコム	1g
計	100g

上記の処方に従って、①~⑤を均一に混合し、220mgを2号カプセルに充填した。このカプセル剤1粒には、ポリボレン酸Cが20mg含まれており、成人1日

22

3~6粒を数回に分けて服用する。

【0054】実施例6

①バキマ酸	1g
②蒸留水	92g
③リード油	5g
④豆乳質	2g
計	100g

上記の処方に従って①を③と④に溶解し、これに②を加えて乳化し、注射剤を得た。

10 【0055】実施例7

①バキマ酸	1g
②ガビングコール	20g
③タノール	30g
④カルメスナトリウム	1g
⑤蒸留水	48g
計	100g

上記の処方に従って①に②と③を加えて混合する。これに別に④を⑤の1部で膨潤させたものに加え均一に混和した後、搅拌下にさらに⑤の残部を加えて、十分に練り

20 会わせてゲル状軟膏剤を得た。

【0056】実施例8

①バキマ酸	1g
②油脂	97g
③豆油	2g
計	100g

上記の処方に従って①を③に加えて溶解分散させ、これに②を加えて溶融させてから、十分に練り合わせる。さらに金型に充填し、冷却させて1個約1.8gの坐剤を得た。

30

Disclaimer:

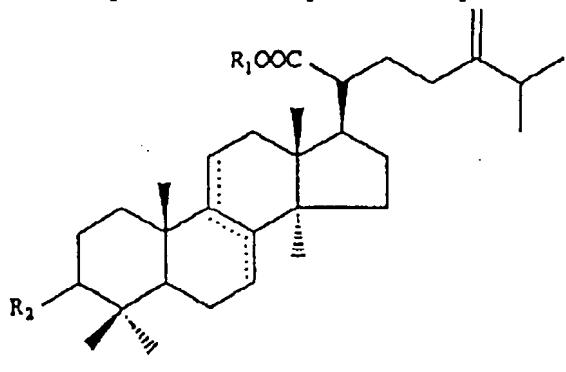
This English translation is produced by machine translation and may contain errors. The JPO, the INPIT, and those who drafted this document in the original language are not responsible for the result of the translation.

Notes:

1. Untranslatable words are replaced with asterisks (****).
2. Texts in the figures are not translated and shown as it is.

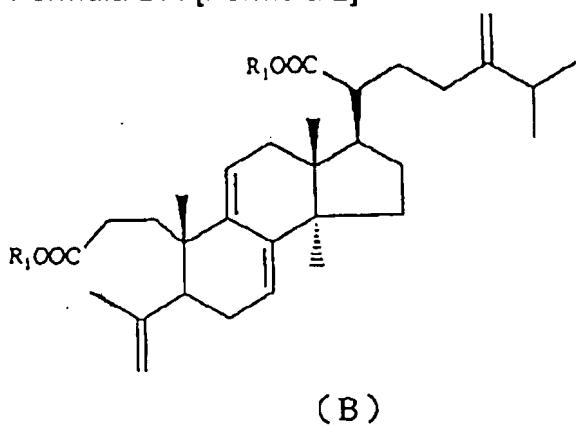
Translated: 00:42:38 JST 06/20/2007

Dictionary: Last updated 05/18/2007 / Priority: 1. Biotechnology / 2. Medical/Pharmaceutical sciences / 3. Chemistry

CLAIMS**[Claim(s)]****[Claim 1] Formula A : [Formula 1]**

They are the llano SUTAN frame shown by [C=O is formed with the carbon atom which R1 is H or low-grade alkyl among a formula, and R2 is low-grade alkanoloxo, or constitutes a ring], or

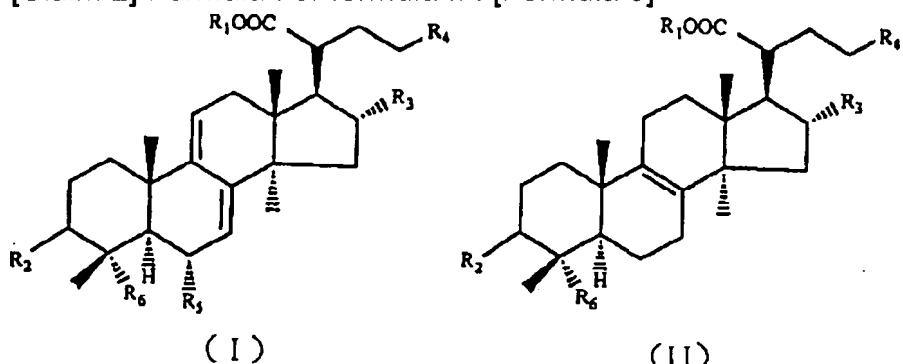
Formula B. : [Formula 2]



They are 3 shown by [the inside of a formula and R1 are H or low-grade alkyl], and the antiemetic which contains at least one sort of the triterpenes which have 4-

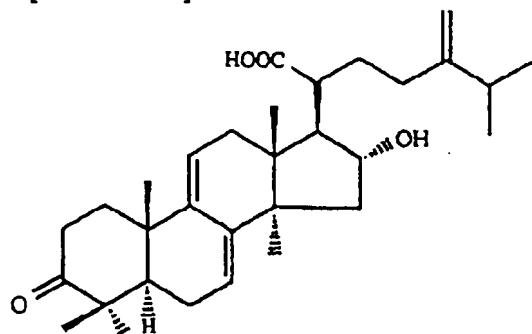
SEKORANOSUTAN frame as an active substance.

[Claim 2] Formula I or formula II : [Formula 3]

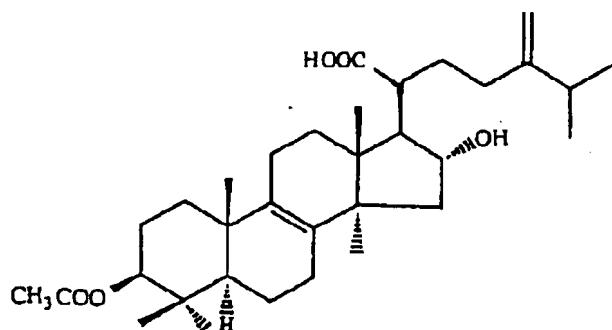


R_1 is H or CH_3 among [type, and [R_2] - Form $\text{C}=\text{O}$ with the carbon atom which is OCOCH_3 or constitutes a ring, and [R_3 and R_5] It is the same or different, and is H or OH, R_4 is $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{Ra}$ (here, Ra shows H or OH), and R_6 is CH_3 or CH_2OH . Antiemetic according to claim 1 which contains at least one sort of the triterpenes which have the llano SUTAN frame shown by] as an active substance.

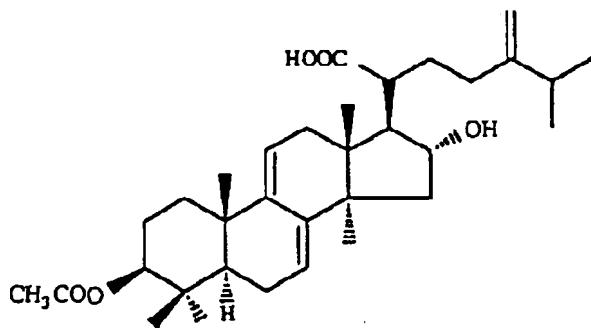
[Claim 3] The triterpenes which have the above-mentioned llano SUTAN frame are formula I-a : [Formula 4]



The Pori Pollen acid C come out of and shown, formula II-a : [Formula 5]

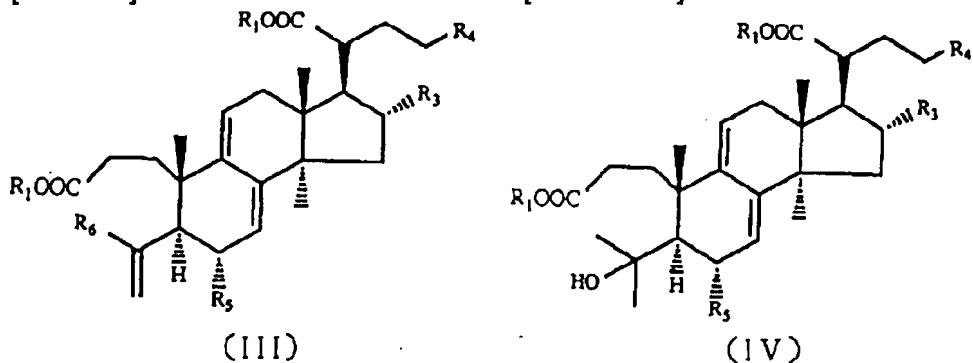


The PAKIMA acid come out of and shown, or formula I-b : [Formula 6]



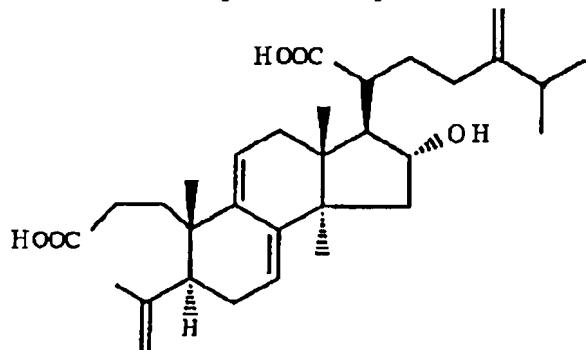
Antiemetin according to claim 1 or 2 which is DEHIDOROPAKIMA acid come out of and shown.

[Claim 4] Formula III or formula IV : [Formula 7]



R1 is H or CH₃ among [type, and [R3] Are H, OH, or OCOCH₃ and [R4] - C(=CH₂)-C(CH₃)₂-Ra (here, [Ra]) H or OH is shown -- it is -- the antiemetin with which R5 is H or OH, and R6 contains at least one sort of CH₃ or 3 shown by] it is [] CH₂OH, and the triterpenes which have 4-SEKORANOSUTAN frame as an active substance.

[Claim 5] The triterpenes which have the above 3 and 4-SEKORANOSUTAN frame are formula III-a. : [Formula 8]



Antiemetin according to claim 4 which is PORIKO acid A come out of and shown.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the antiemetic useful to the vomiturition of the compound which has Izano SUTAN frame or 3, and 4-SEKORANOSUTAN frame which uses a kind as an active substance at least, and control of vomiting.

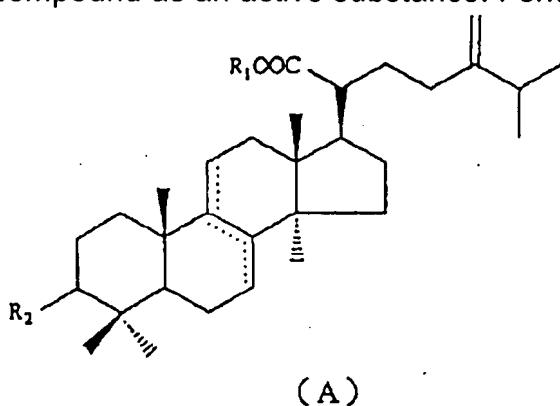
[0002]

[Description of the Prior Art] As a therapeutic drug which controls the vomiturition and vomiting, chemical synthetic drug agents, such as metoclopramide, domperidone, NABAJISHIRU acid aclatonium, and maleic acid Tori Meptin, are developed, and it is used conventionally, for example. However, having critical side effects in these therapeutic drugs is known, and development of a therapeutic drug which has the operation which side effects inhibit for the vomiturition and vomiting few was desired. Then, side effects inquired wholeheartedly in quest of what has antiemetic activity in the vegetable drug which can expect a looser effect few. And the ingredient in Poria by which having a diuretic effect is known found out having antiemetic activity. This invention is completed based on such knowledge.

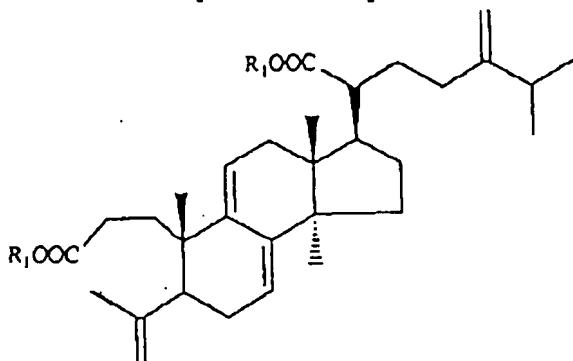
[0003] Japanese and Chinese Poria make origin fungi Hoelen (*Poria cocos* Wolf) of Polyporaceae produced around the root of the kinds (*Pinus* spp., a Japanese red pine, etc.) of the withered pine which passed through after-felling three to five years. Other Poria from a foreign country makes a host a Himalayan cedar besides *Pinus*, a Japanese oak, a *Rhus verniciflua*, and other plants. An infinite form is massive, in dark brown, the surface is ****-like and an inside is white or rose pink. It is Poria which stripped the outer layer of the sclerotium and was dried. The taste has a faint smell with a fresh unique thing by consistency a little. In Chinese medicine, it is used for the treatment of the abnormalities in urination, the trepidatio cordis, etc. as irrigation and sedative. Although four sorts of compounds by which separation refinement was carried out in this invention are already known, that these compounds have antiemetic activity cuts and it is not reported.

[0004]

[Means for Solving the Problem] The antiemetic of this invention contains the following compound as an active substance. Formula A : [Formula 9]



They are the llano SUTAN frame shown by [C=O is formed with the carbon atom which R1 is H or low-grade alkyl among a formula, and R2 is low-grade alkanolxy, or constitutes a ring], or Formula B. : [Formula 10]

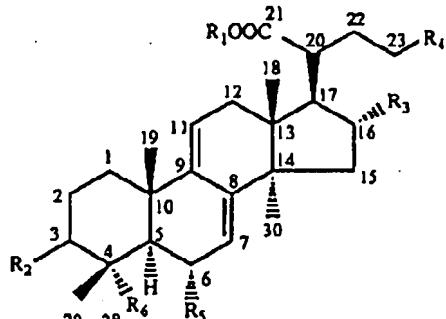


(B)

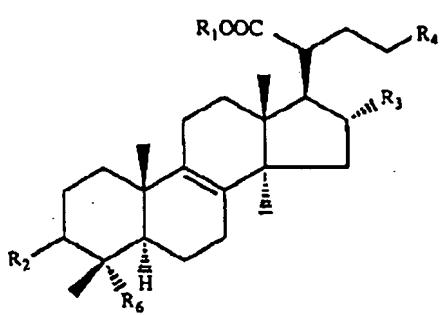
They are 3 shown by [the inside of a formula and R1 are H or low-grade alkyl], and the triterpenes which have 4-SEKORANOSUTAN frame.

[0005] The dotted line covering the carbon atoms C7-C9-C11 expresses C7=C8-C9=C11 or C7-C8=C9-C11 among these formulas. Calling it "low-grade alkanolxy" also with low-grade alkylcarbonyloxy, as for "low-grade alkyl", 1-6 carbon atoms of the straight chain of saturation or the letter of branching mean preferably 1-5 hydrocarbon residues which contain 1-4 pieces more preferably. For example, the methyl, ethyl, the propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, etc. are contained. [0006] This invention proved that -CO- and exomethylene of the 24th place of the 3rd place are indispensable in C=O or -OCO- of the substituent of the 3rd place and exomethylene of the 24th place, and Formula B which form the ring of the 3rd place in Formula A as antiemetic at least.

[0007] More specifically, it is Formula I or Formula II which has a llano SUTAN frame to the compound of this invention. : [Formula 11]



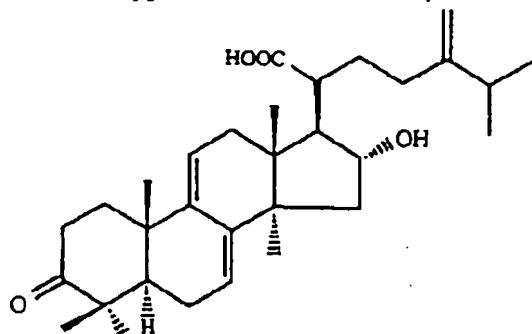
(I)



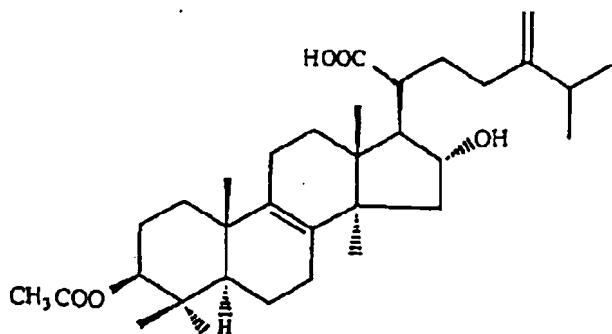
(II)

R1 is H or CH₃ among [type, and [R2] - Form C=O with the carbon atom which is OCOCH₃ or constitutes a ring, and [R3 and R5] It is the same or different, and is H or OH, R4 is -C(=CH₂)-C(CH₃)₂-Ra (here, Ra shows H or OH), and R6 is CH₃ or CH₂OH. It is the triterpenes

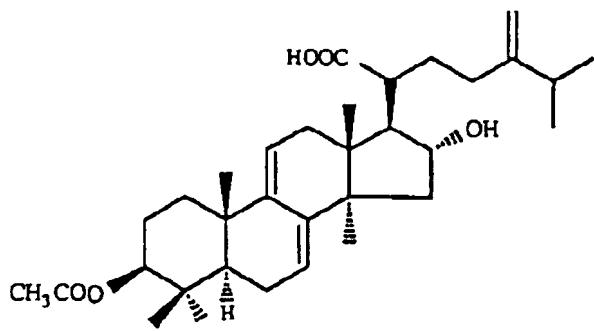
shown by] and is formula I-a preferably, for example. : [Formula 12]



The Pori Pollen acid C come out of and shown, formula II-a : [Formula 13]



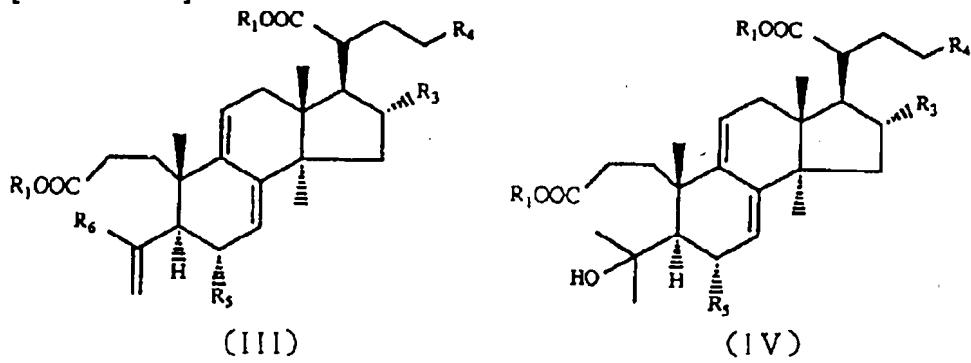
The PAKIMA acid come out of and shown, or formula I-b : [Formula 14]



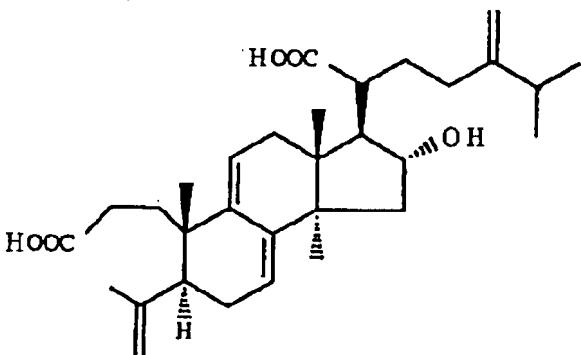
It can come out and the DEHIDOROPAKIMA acid shown can be mentioned.

[0008] Furthermore, Formula III or Formula IV which has 3 and 4-SEKORANOSUTAN frame :

[Formula 15]



R1 and R2 are H or CH₃ among [type, and [R3] Are H, OH, or OCOCH₃ and [R4] - the triterpenes shown by] whose R5 are C(=CH₂)-C(CH₃)₂-Ra (here, Ra shows H or OH), and is H or OH, and whose R6 is CH₃ or CH₂OH -- desirable -- formula III-a: [Formula 16]



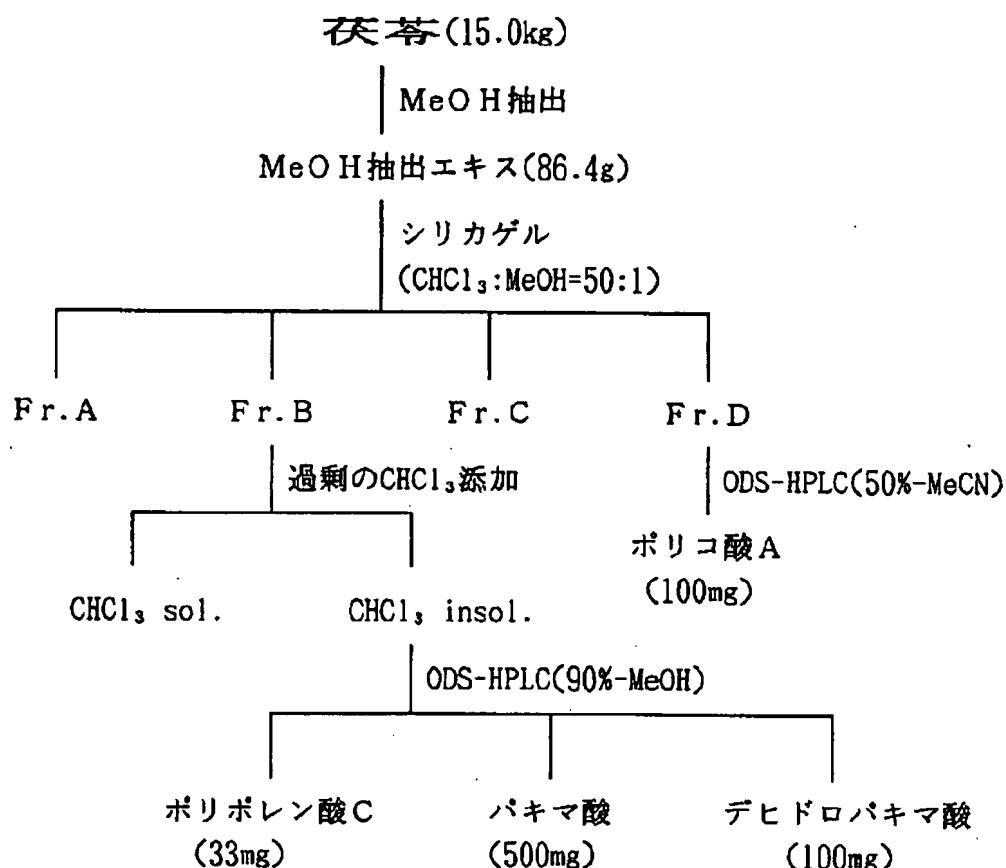
It can come out and the PORIKO acid A shown can be mentioned.

[0009] The compound of this invention can be obtained from Poria as follows, for example. Commercial Poria is extracted over 1 to 3 hours using the aqueous solvent containing methanol, methanol, etc. or water, flowing back. Under decompression of the extract obtained after filtration, a solvent is distilled off and separation refinement of the obtained extraction extractives is carried out using various kinds of chromatography. The compound obtained by furthermore carrying out separation refinement is esterified or acylated. For example, separation refinement of Pori Pollen acid C, PAKIMA acid, DEHIDOROPAKIMA acid, and the PORIKO acid A is carried out as follows.

[0010] The separation refinement procedure separation refinement operation of Pori Pollen acid C, PAKIMA acid, and DEHIDOROPAKIMA acid is shown in the following table 1.

[Table 1]

表 1



[0011] 15kg of Poria is extracted for 1 hour, flowing back with water bath top methanol. Solvent distilling off was carried out under decompression of the extract obtained after filtration, and the methanol extraction extractives 86.4g were obtained. Subsequently, using silica gel column chromatography with an inside diameter of 12cm, and a length of 80cm, it was eluted one by one with chloroform methanol (50:1), and fraction A-D was obtained. Fraction A produced precipitation, when superfluous chloroform was added. This sediment was repeatedly given to the negative phase system preparative isolation high speed liquid chromatography by having used methanol solution as the solvent 90%, and Pori Pollen acid C (33mg), PAKIMA acid (500mg), and DEHIDOROPAKIMA acid (100mg) were obtained.

[0012] The separation refinement procedure of PORIKO acid A (refer to Table 1) The above-mentioned fraction D was further repeated and given to silica gel column chromatography and a negative phase system preparative isolation high speed liquid chromatography, and PORIKO acid A (100mg) was obtained. [0013] Moreover, you may perform refining by recrystallization using the suitable solvent usually used if needed.

[0014] Pori Pollen acid C colorlessness needle crystal mp:273-275 degree[alpha] D25 +2degree(pyridine) EI-MS(m/z):482 (M⁺)

HR-MS: 482.3383 (calculated value 482.3398) (C₃₁H₄₆O₄)

UVlambdamax (MeOH) nm:242(logepsilon=4.25) IRnumax (KBr) cm-1:3400, 2950, 1710, 1680, 1250 [0015] PAKIMA acid colorlessness needle crystal mp:296-298 degree[alpha] D25 +6degree(pyridine) EI-MS(m/z):528 (M+)

HR-MS: 528.3826 (calculated value 528.3817) (C₃₃H₅₂O₅)

IRnumax (KBr) cm-1:3500, 2950, 1730, 1680, 1260 [0016] PAKIMA acid methyl C₃₄H₅₄O₅NMR (pyridine d₅) 21-OCH₃ (deltaH 3.75, deltaC 51.1)

[0017] DEHIDOROPAKIMA acid colorlessness needle shape crystal mp:268-270 degree [alpha] D25 +41degree(pyridine) EI-MS(m/z):526 (M+), 508,493,433 elementary analyses Calculated value C₃₃H₅₀O₅ C; 75.25, H; 9.59 Actual measurement C; 75.04, H;9.61UVlambdamax (EtOH) nm:242(logepsilon=4.10) IRnumax (KBr) cm-1:1730, 1680 [0018] PORIKO acid A colorlessness needle shape crystal mp:248-249 degree[alpha] D25 +22degree (methanol) EI-MS(m/z):498 (M+), 480,425,407HR-MS:498.3362 (calculated value 498.3345) (C₃₁H₄₆O₅)

UVlambdamax (EtOH) nm:242(logepsilon=4.11) IRnumax (KBr) cm-1:1703, 1640 [0019] PORIKO acid A dimethyl C₃₃H₅₀O₅NMR (pyridine d₅) 21-OCH₃ (deltaH 3.64, deltaC 51.1) 3-OCH₃ (deltaH 3.79, deltaC 51.3)

16-O-acetyl PORIKO acid AC₃₅H₅₂O₆NMR (pyridine d₅) 16-OCOCH₃ (deltaH 2.04, deltaC 170.4, 22.4)

[0020] [what generally demonstrates the same physiological activity or pharmacological activity substantially with a separated type in in the living body to the compound of this invention, for example, the inductor of the compound of this invention, and a concrete target] The salt which may be permitted like physic, such as ester objects, such as an acetic acid ester, and K, and Na, and addition salt, a hydrate, etc. are contained in the technical range of this invention.

[0021] as the preparation suspending agent of antiemetic activity examination 1. specimen solution -- 1% Tween 80 (Tokyo Chemical Industry incorporated company) -- it prepared in concentration of 10-100mg/kg as a suspension or solution further, using 5% dimethyl sulfoxide as a solubilizing agent.

[0022] 2. The Japanese meadow frog (Rana nigromaculata) of use animal body piles [5-15g] maleness or feminity and AKAGAERU (Rana japonica) were purchased from 3 ** lab service incorporated company (Tokyo), and the good thing of health condition was used.

[0023] 3. a copper sulfate valence vomiting control activity examination -- the normal frog was divided into one groups [5-10], forcible medication of the ITOMIMIZU 2.0ml/10g weight was carried out as feed, specimen solution was prescribed for the patient in the lymph space by the concentration of 10mg - 500mg /kg] weight 3 hours afterward, physical irritation was avoided, and it was made to put gently for 30 minutes Then, administered orally 150mg/kg of copper

sulfate (anhydrous) (YOTSUHATA chemical industry incorporated company) weight of the peripheral **** agent as a **** agent, the regurgitation of gastric contents was made to induce, and activity was judged by making into an index extension of the vomiting latent period (time required by first time vomiting) of the specimen solution medication group to a control group.

[0024] 4. Mode-of-Expression a Vomiting Latent Time of Vomiting Latent Time (Emetic Latency)

The average value ** standard error (average value**S.E.) of each group showed, and t-test performed the test of significance.

b) The extended rate of vomiting latent time (prolongation)

[(average vomiting latent time of the average vomiting latent time / control group of a specimen solution medication group) -1] x100 (%)

c) Rejection of the abnormal value in rejection each medication group of an abnormal value followed the null hypothesis test by the SUMIRENOFU method.

[0025] 5. The result of a result antiemetic activity examination is shown in Table 2.

[Table 2]

Table 2 sample dose The number latent time extension rate of animals of a frog (minute)
(mg/kg weight) (%) Contrast-631.0 ** 2.9 Pori Pollen acid C10747.9 ** 3.754.530760.0 **
7.1*93.5 contrast-526.6 ** 4.1 PAKIMA acid 10527.8** 4.74.530 5 38.6** 5.5 45.1 50 5 60.6**
7.9** 127.8 100565. 6** 6.9** 146.6 contrast-621.8 ** 3.0 DEHIDOROPAKIMA acid 10620.0 **
3.7-30635.7 ** 4.7*63.850643.0 ** 5.0** 97.2 contrast-621.8 ** 3.1 PORIKO acid A10617.0 **
2.3-30631.7 ** 4.4 49.5 50 5 44.4** 5.0** 109.4 100 5 45.2** 7 . 7* 113.2 contrast - 5 22.8 **
4.6 Poria MeOH Extractant 500 5 48.6**13.6 113.2 Numerical Value is Average Value**S.E.

Remarkably Different :*P<0.05, Remarkably Different **P<0.01 from Contrast Value [0026]

Pori Pollen acid C showed extension of 50% or more of antinausea latent time among the sample compounds of four sorts of evaluations in the 10mg [/kg] weight which is the minimum dose. Three sorts of remaining compounds showed the extended rate of about 50% with the dose of 30mg [/kg] weight. Pori Pollen acid C is 30mg [/kg] weight, and three sorts of remaining sample compounds showed twice [about] as many remarkable antiemetic activity as this in 50mg [/kg] weight.

[0027] The structure-activity relationship nature was examined about the antiemetic activity of the triterpene isolated from correlation Poria of the structure of the Poria isolation compound and its inductor, and antiemetic activity, and its inductor. Below, the antiemetic activity of the Poria extractives was shown and the activity of several sorts of triterpenes which cause extension of the vomiting manifestation time of copper sulfate indecement was examined.

[0028] 1. Sample Compound PAKIMA Acid (1) DEHIDOROPAKIMA Acid (2)3Beta-Hydroxy Llano Stars 7 and 9 (11), 24-trien-21-oic acid (3), TSUMURO acid (5), DEHIDORO agaric acid (6) DEHIDOROEBURIKON acid (7)3-EPIDEHIDOROTSUMURO acid (9) and PORIKO acid A

(10), PORIKO acid B (11), and PORIKO acid D (12) used what isolated from Poria or the Poria hide like the above-mentioned separation procedure. The PAKIMA acid methyl (1a) and PORIKO acid A dimethyl (10a) manufactured 1 and 10 by diazomethane processing, respectively. 3-O-acetyl 16alpha-hydroxy TORAME tenor acid (4) and Pori Pollen acid C (8) -- each N-phthalimide methyl ester (4b --) it prepared by hydrolysis of 8b (Takaaki Tai and others, Phytochemistry 30, and 2796-2797 (1991) --) 31, 2548-2549 (1992), 32, 1239-1244 (1993), and Phytochemistry Refer to the paper under contribution. 16-O-acetyl PORIKO acid A (10c) was prepared according to acetylation of 10.

[0029] 2. The reagent nauseant used copper sulfate (made by Wako Pure Chem), and used chloropromazine, metoclopramide, and ethyl p-aminobenzoate as a positive control medicine.

[0030] 3. a use animal Japanese meadow frog (*Rana nigromaculata*) -- male and female -- a mixture -- the six to 16 g pile was purchased and used from the Sankyo lab service.

[0031] 4. The **** test method copper sulfate valence vomiting inhibition test method was used. It divided the frog into six groups at a time, and the compulsion ingestion of ITOMIMIZU was carried out 3 hours before the test start. The suspension of the sample solution was carried out to Tween 80 5%, it carried out lymph space medication in 10-100mg [/kg] weight, and was made into the rest for 30 minutes. Then, copper sulfate of the **** agent was administered orally and the first vomiting manifestation time was measured until after 80 minutes. The result was judged by extension of the vomiting manifestation time to control. Extension of vomiting manifestation time shows the antiemetic activity of the subject sample.

[0032] 5. **S.E. showed the data of all results. The statistical significant difference was performed by t-certification. The result of an antiemetic activity examination is shown in Table 3.

[Table 3]